

基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展

潘 晔, 殷 佳, 蔡雪朦, 李 琳, 徐一兰*, 于春泉*

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase, PKB/Akt) 信号通路可以调节细胞生长、代谢、凋亡等多种活动, 具有广泛的生物学作用, 参与肿瘤、冠心病、代谢紊乱等多种疾病的病理形成过程, 是治疗这些疾病的重要靶点。近年来 PI3K/Akt 信号通路在冠心病发生发展中的作用日益受到重视, 从 PI3K/Akt 的结构特点、与冠心病发生发展的关系及中药的干预作用 3 方面进行概述, 以期冠心病治疗药物的研发提供参考。

关键词: 磷脂酰肌醇-3 激酶; 蛋白激酶 B; 冠心病; 中医药; 治疗靶点

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)19-4100-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.030

Research progress on intervention of traditional Chinese medicine on coronary heart disease through PI3K/Akt signaling pathway

PAN Ye, YIN Jia, CAI Xue-meng, LI Lin, XU Yi-lan, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB/Akt) signaling pathway can regulate cell growth, metabolism, and apoptosis, which has a wide range of biological effects. It participates in the pathogenesis of various diseases such as cancer, coronary heart disease, and metabolic disorders, and it is an important target for treatment. In recent years, the role of PI3K/Akt signaling pathway in the development of coronary heart disease has been increasingly paid attention. The relationship between the structural features of PI3K/Akt and the development of coronary heart disease and the intervention of traditional Chinese medicine is summarized to provide a reference for the development of coronary heart disease treatment.

Key words: phosphoinositide 3-kinase; protein kinase B; coronary heart disease; traditional Chinese medicine; therapeutic target

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是一种慢性疾病, 是由动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 引起的, 造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。2011 年, 据世界卫生组织 (WHO) 报道, 有 7.3 亿人死于 CHD, 预计到 2030 年全球有 23.3 亿人死于 CHD^[1]。发展中国家 CHD 的发病率增长更为迅速^[2]。CHD 死亡率在 2002—2014 年呈上升态势。2014 年中国城市 CHD 的死亡率为 107.5/10 万, 农村为 105.37/10 万^[3]。因此, 急需有效的治疗方法减轻 CHD 带来的影响。

磷 酯 酰 肌 醇 -3 激 酶 / 蛋 白 激 酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,

PI3K/Akt) 信号通路在调控心肌细胞存活和功能方面起着重要作用^[4]。研究显示 PI3K/Akt 信号通路可通过调节血管平滑肌细胞增殖、迁移及细胞凋亡等影响 AS 病变的发生发展^[5-7]。可见, PI3K/Akt 信号通路在 CHD 的发生发展过程中发挥着重要作用。中医药在治疗 CHD 上具有独特的优势和特色, 本文以 PI3K/Akt 信号通路为切入点, 进而探讨中医药治疗 CHD 的机制。

1 PI3K/Akt 信号通路

1.1 PI3K

PI3K 是通过其磷酸化磷酸肌醇 3'-OH 的能力定义的脂质激酶家族的重要成员, 根据脂质底物的特

收稿日期: 2017-05-12

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973”) 项目 (2014CB542902)

作者简介: 潘 晔 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学。Tel: 15620503261 E-mail: phydfr@126.com

*通信作者 于春泉 (1975—), 男, 天津人, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医证候学。Tel: (022)59596309 E-mail: ycq-4@163.com

徐一兰 (1990—), 女, 天津人, 实习研究员, 研究方向为中医内科学。Tel: (022)59596310 E-mail: xuyilanmer@hotmail.com

异性和同源性可以分为 I、II、III 3 种亚型^[8]。PI3K I 型研究最为广泛, I 型分为 IA 和 IB 2 种, IA 是由调节亚基 P85 和催化亚基 P110 构成的异源二聚体, 调节亚基 P85 含有 SH2 和 SH3 2 个结构域, SH2 结构域与磷酸化的酪氨酸残基相互作用, 可使 PI3K 激活, 也可以直接与 P110 结合, 激活 PI3K^[9]。活化的 PI3K 可将 Ptd Ins (4,5) P₂ (PIP₂, 磷脂酰肌醇 2 磷酸) 转化为第 2 信使 Ptd Ins (3,4,5) P₃ (PIP₃, 磷脂酰肌醇 3 磷酸), 从而调节包括细胞存活、增殖和分化等多种细胞内活动。

1.2 Akt

蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 又称 Akt, 是丝/苏氨酸蛋白激酶的一种, 在葡萄糖代谢、细胞凋亡、细胞增殖和转录中具有关键作用。Akt 有 3 种亚型, 分别是 Akt1、Akt2、Akt3, 它们具有高度的同源性, 但是有 3 个不同的基因进行编码, 在各种组织中广泛表达^[10]。Akt 是 PI3K 信号通路下游的 1 个重要靶点蛋白, PIP₃ 将 Akt 聚集到细胞膜, 而不能直接使 Akt 磷酸化, 需要和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1) 结合, 最终 PDK1 将 Akt 蛋白的 Thr308 磷酸化; PDK2 将 Akt 蛋白的 Ser473 磷酸化, 从而促使 Akt 完全激活。活化的 Akt 通过磷酸化作用, 可调控下游多个靶蛋白促凋亡分子 Bcl-2/Bcl-xL 相关的死亡启动因子 (Bcl-2/Bcl-xL associated death promoter, Bad)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、半胱天冬酶-9 (caspase-9)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Bax 和 Bcl-2 等, 进而调节细胞的增殖、凋亡、分化以及迁移等^[11]。

2 PI3K/Akt 信号通路在 CHD 中的表达

作为细胞内重要的信号通路, PI3K/Akt 信号通路的活化可以介导多种生物学效应, 它通过调节心肌细胞凋亡、血管再生进而影响其在心血管系统的表达。

2.1 PI3K/Akt 信号通路调节血管内皮的生成

内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 生长迅速并参与血管的生成, 包括新生血管的形成和维持内膜层的完整性^[12]。ECs 的增殖在血管生成中起重要作用, ECs 合成一氧化氮 (NO), 参与多条信号通路, 从而调节内皮功能。NO 作为血管性疾病的重要调节剂, 具有促进内皮再生、血管舒张、血小板黏附等作用。许多血管保护剂通过产生 NO 进而改善

AS。eNOS 可以催化 NO 的生成。氧化应激会导致 eNOS 解耦联, 还可以促进 AS 形成, 因此, NO 可以作为治疗 AS 的药理学靶点^[13]。内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 介导调节 ECs 迁移和血管的生成, Akt 在此过程中起着至关重要的作用。在心血管系统中, 活化的 Akt 可使 eNOS 磷酸化, 促进内源性 NO 的产生、核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase, RSK) 的激活和糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的磷酸化, 从而在血管重塑中起重要作用^[14]。

2.2 PI3K/Akt 信号通路调节细胞凋亡及自噬

细胞凋亡是程序性细胞死亡的过程, 受促细胞凋亡和抗细胞凋亡蛋白的调节。而 PI3K/Akt 信号通路是重要的凋亡通路, Akt 可以抑制凋亡因子, 进而抑制细胞凋亡。其主要机制包括: (1) 磷酸化的 Akt 可以诱导 Bad 磷酸化。当 Bad 被磷酸化后, 与细胞质的抗凋亡蛋白 14-3-3 分子结合, 使 Bcl-2 从 Bcl-2/Bad 复合物中解除从而产生抗凋亡效应; (2) 促凋亡基因转录的叉头转录因子 (forkhead transcription factor) 位于细胞核内, Akt 可以直接磷酸化 3 个经典的叉头转录因子: AFX、FKHR、FKHRL1 的部分序列, 从而抑制细胞凋亡; (3) 细胞色素 C 从线粒体膜间隙的释放, 发生在凋亡细胞死亡的早期阶段, 活化的 Akt 阻止细胞色素 C 释放入细胞质, 进而抑制细胞凋亡; (4) caspase 家族是细胞凋亡的效应器和启动者, caspase-9 可以被 Akt 磷酸化, 使其失去活性从而抑制细胞凋亡; (5) Akt 还可以通过激活核转录因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B), 使其进入细胞核, 转录抗凋亡基因, 进而促进抗凋亡通路的激活^[15-17]。

2.3 PI3K/Akt 信号通路调节代谢

CHD 的发病与糖代谢、能量代谢、脂肪代谢密切相关^[18-19], 而 PI3K/Akt 信号通路具有多种生物学作用, 除上述血管重塑和细胞自噬的生理功能外, 还可以调节代谢, 进而影响 CHD 的发生和发展。

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子, 在脂代谢、糖代谢和能量代谢中起重要作用^[19-20]。PPARs 可以激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而调节代谢, 保护心脏。PI3K/Akt 信号通路还可以使糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase, GSK-3) 磷酸化, 抑制 GSK-3 的活性, 从而增加心肌对葡萄糖的摄取和脂代谢, 保护心脏^[21]。

2.4 PI3K/Akt 信号通路调节炎症反应

AS 是动脉粥样硬化斑块形成的过程,是导致 CHD 主要危险因素,属于慢性炎症过程,NF- κ B 在调节 AS 的炎症反应中起关键作用。NF- κ B 作为 PI3K/Akt 信号通路下游的重要效应因子,当 Akt 发生磷酸化时,促使 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitory subunit alpha of NF- κ B, I κ B- α) 磷酸化,与 NF- κ B 解离,NF- κ B 激活并进入细胞核,进而诱导众多炎症因子如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等的表达,引起炎症反应^[22-25]。韩军等^[26]发现金丝桃苷可以激活 PI3K/Akt 信号通路,使 TNF- α 、IL-6 活性降低,减轻炎症反应,对心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 产生保护作用。因此,可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制炎症反应。

3 中药通过 PI3K/Akt 信号通路对 CHD 的干预作用

3.1 中药单体成分通过 PI3K/Akt 信号通路对 CHD 的干预作用

黄芪甲苷 (astragaloside IV) 作为黄芪提取物的主要活性成分,具有调节机体免疫力、抗细胞凋亡、保护组织器官等多方面作用^[27]。张静等^[28]采用黄芪甲苷干预大鼠心肌缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 模型,发现黄芪甲苷能够改善大鼠心肌缺血程度、梗死程度,且心肌 p-Akt/Akt、mTOR 升高,表明黄芪甲苷是通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,减轻 I/R 造成的损伤,发挥保护心脏的作用。

木兰科五味子属植物药用成分主要为木脂素,而五味子乙素 (schisandrin B) 作为五味子木脂素的主要活性成分之一,具有抗氧化、保护心脏等药理作用。孙红霞等^[29]研究结果显示,五味子乙素可以通过增加心肌中 p-Akt 和 p-GSK-3 β 蛋白表达,进而对 I/R 所致损伤发挥保护作用。

丹酚酸 A (salvianolic acid A) 来源于唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的根及根茎,具有抗氧化、心肌缺血保护作用。牛子冉等^[30]通过对异丙肾上腺素致小鼠心肌缺血模型实验研究,发现丹酚酸 A 能降低 IL-6、TNF- α 的水平,上调 Akt 磷酸化水平,增加 Bcl-2 蛋白表达,降低 Bax 蛋白表达,表明丹酚酸 A 的抗心肌缺血作用是通过抑制炎症因子生成,调节凋亡蛋白的表达,激活 PI3K/Akt 信号通路实现的。Chen 等^[31]通过对 I/R 糖尿病大鼠模型的研究发现,丹酚酸 A 可以通过下调 p-JNK、Bax

和 caspase-3 蛋白表达水平及上调 p-Akt 蛋白表达水平发挥保护心肌的作用,也证实了丹酚酸 A 具有治疗心肌缺血的作用。

川芎嗪 (ligustrazine) 为伞形科植物川芎的主要有效成分,具有扩张并增加冠脉血流量、增强心肌收缩力、增加心肌能量储备的作用。吕磊等^[32]采用川芎嗪干预 I/R 大鼠模型,发现 Akt、eNOS 磷酸化水平增高,内皮细胞得到保护,从而发挥保护心肌的作用。

银杏内酯 B (ginkgolide B) 是血小板活化因子受体的拮抗剂,具有抑制炎症因子释放和血小板聚集、抗炎、抗氧化的作用^[33]。郝艳玲等^[34]以银杏内酯 B 干预 I/R 老年大鼠,发现银杏内酯 B 可增强 p-Akt 蛋白表达和 Akt 磷酸化,提示银杏内酯 B 对老年大鼠 I/R 损伤的保护作用可能与其激活 PI3K/Akt 信号通路有关。

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey 的根,而人参皂苷 Rb₁ 作为人参的主要活性成分之一,具有保护心脏、抗肿瘤等作用^[35-36]。刘川鄂等^[37]通过糖尿病大鼠 I/R 模型,探讨人参皂苷 Rb₁ 对糖尿病大鼠 I/R 损伤的保护机制,采用人参皂苷 Rb₁ 干预后,大鼠心肌 p-Akt 表达增加,而给予 PI3K 抑制剂 wortmannin 干预后,p-Akt 表达减少,人参皂苷 Rb₁ 对 p-Akt 表达的促进作用明显被抑制,进而抑制了心肌细胞凋亡,发挥保护心肌的作用。

3.2 中药复方通过 PI3K/Akt 信号通路对 CHD 的干预作用

丹萎片由瓜蒌皮、丹参、薤白、川芎、赤芍、黄芪、泽泻、郁金等组成,具有益气化痰、通阳散结、活血化瘀的功效,主要用于治疗心肌缺血引起的胸闷、心悸、心痛等^[38]。曹珊等^[39]采用丹萎片干预高脂喂养诱导的 AS 兔模型,发现丹萎片可以下调 PI3K 及 p-Akt 蛋白的表达水平,表明丹萎片延缓或逆转 AS 病变是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥作用的。

芪丹通脉片由黄芪、丹参、当归等组成,具有益气活血、化瘀通脉的作用。采用芪丹通脉片干预急性 I/R 大鼠模型,发现芪丹通脉片可以通过调节 PI3K/Akt 和 Erk1/2 信号通路活性,进而减轻 I/R 所致的大鼠心肌细胞损伤^[40]。

通心络胶囊由人参、蜈蚣、水蛭、全蝎、土鳖虫等组成,有活血化瘀的作用,能改善血液循环、逆转心肌梗死后的心肌重塑。采用通心络胶囊干预

大鼠急性 I/R 模型,发现通心络胶囊可以上调 eNOS mRNA,采用 PI3K/Akt、ERK1/2 信号通路阻断剂 LY294002、PD98059 干预后,抑制了 eNOS mRNA 的表达,提示通心络胶囊对 I/R 损伤心肌的保护作用可能与 PI3K/Akt、ERK1/2 信号通路的激活有关^[41]。

栝楼薤白半夏汤出自《金匱要略》,由栝楼、薤白、半夏等组成,具有祛痰宽胸、通阳散结的作用。石月萍等^[42]采用栝楼薤白半夏汤预处理及后处理 2 种方法干预 I/R 大鼠,发现栝楼薤白半夏汤预处理组及后处理组 Bax 蛋白表达减少, Bcl-2、p-Akt 蛋白表达增加,进而发挥对急性心肌梗死大鼠心肌损伤的保护作用。

当归补血汤由当归和黄芪 2 味药组成,黄芪、当归按 5:1 组成,是益气活血的代表方剂。现代药理学研究显示当归补血汤具有抗炎、抗氧化的作用。王培利等^[43]研究表明当归补血汤能够通过 PI3K/Akt 通路调节人 ECs 增殖、黏附、迁移及成小管的功能。

和血生络方由黄芪、人参、熟地、当归、白芍、丹参、降香、红景天等组成,具有益气生血、活血化瘀的作用。研究发现和血生络方可促进心肌中成纤维细胞生长因子(bFGF)和 Akt mRNA 的表达, bFGF 与 FGFR1 受体的结合可以激活 PI3K/Akt 信号通路,促进内皮细胞增殖和迁移,说明和血生络方对血管新生的促进作用是通过激活 PI3K/Akt 信号通路而实现的^[44-45]。

4 结语与展望

CHD 的发病机制复杂,中医学认为 CHD 的发病机制为心脉痹阻,痹阻不通、不通则痛,本虚标实为其主要病理变化^[46]。目前,中药通过 PI3K/Akt 信号通路在防治 CHD 方面取得了一定的成效,但 CHD 尚不能完全被治愈。此外,对于单味中药研究较为鲜见,中药复方中的主要有效成分尚不明确,因此,需要大量的系统研究,才能更为明确地阐释 PI3K/Akt 信号通路与 CHD 的关系及中医药治疗 CHD 的作用机制。这对新药的研发及中药现代化具有深远意义,同时也为临床用药提供了科学依据。

参考文献

- [1] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [2] Wong M C, Zhang De X, Wang H H. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: A systematic review of coronary

atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4): 257-269.

- [3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [4] Wang Z G, Wang Y, Huang Y, et al. bFGF regulates autophagy and ubiquitinated protein accumulation induced by myocardial ischemia/reperfusion via the activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9287.
- [5] Aramaki Y, Mitsuoka H, Toyohara M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) acts as a receptor for remnant-like lipoprotein particles (RLPs) and mediates RLP-induced migration of vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 272-279.
- [6] Wang N, Han Y, Tao J, et al. Overexpression of CREG attenuates atherosclerotic endothelium apoptosis via VEGF/PI3K/AKT pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2): 543-551.
- [7] Zhang W, Wang J, Wang H, et al. Acadesine inhibits tissue factor induction and thrombus formation by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*, 2010, 30(5): 1000-1006.
- [8] Fruman D A, Rommel C. PI3K and cancer: Lessons, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 140-156.
- [9] Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 88.
- [10] 季冬梅,李进.靶向 PI3K/Akt/mTOR 通路在胃癌中的研究进展 [J]. 肿瘤, 2014, 34(2): 191-196.
- [11] 廖明娟,陈红凤. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在乳腺癌中的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(3): 230-234.
- [12] 邱慧,李敏.间充质干细胞向内皮细胞的分化及其在血管组织工程中的应用 [J]. 生命科学研究, 2013, 17(5): 458-464.
- [13] Xiao H B, Sui G G, Lu X Y. Icariin improves eNOS/NO-pathway to prohibit the atherogenesis of apolipoprotein E null mice [J]. *Canad J Physiol Pharmacol*, 2016, doi: 10.1139/cjpp-2016-0367.
- [14] Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 38-48.
- [15] Liu Z, Wang F, Zhou Z W, et al. Alisertib induces G₂/M arrest, apoptosis, and autophagy via PI3K/Akt/mTOR-and p38 MAPK-mediated pathways in human glioblastoma cells [J]. *Am J Translat Res*, 2017, 9(3): 845-873.

- [16] 范亮亮, 马立宁, 彭元亮, 等. PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭 [J]. 生命科学研究, 2015, 19(1): 85-90.
- [17] 朱金墙, 宋宛珊, 马 妍, 等. PI3K/Akt 信号通路与血管性痴呆的关系及中药干预作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 223-229.
- [18] 孙安会, 袁肇凯, 夏世靖, 等. 冠心病急、慢性血瘀证大鼠心肌组织能量代谢的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1659-1664.
- [19] Chang H, Wang Q, Shi T, *et al.* Effect of DanQi Pill on PPAR α , lipid disorders and arachidonic acid pathway in rat model of coronary heart disease [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1083-3.
- [20] 杨凯伦, 徐一兰, 殷 佳, 等. 中医药干预 PPARs 及其通路治疗冠心病的研究进展 [J]. 天津中医药, 2016, 33(8): 503-507.
- [21] 胡艳艳. PI3K/Akt/GSK-3 β 和线粒体 ATP 敏感钾通道介导原花青素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [22] Franceschelli S, Pesce M, Ferrone A, *et al.* Biological effect of licochalcone C on the regulation of PI3K/Akt/eNOS and NF- κ B/iNOS/NO signaling pathways in H9c2 cells in response to LPS stimulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 690.
- [23] 隋 华, 付晓伶, 潘树芳, 等. PI3K/Akt/NF- κ B 通路调控 ABCB1/P-gp 介导的人结肠癌细胞多药耐药的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(2): 106-111.
- [24] 马家驰, 李 渊, 李一平, 等. CXCL8 siRNA 通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号途径抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭 [J]. 肿瘤, 2015, 35(6): 604-612.
- [25] 胡文君, 张 振, 戴 敏. 丹皮酚通过抑制 PI3K/AKT-NF- κ B 通路对 LPS 诱导的与平滑肌细胞共培养的大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2298-2302.
- [26] 韩 军, 宣佳利, 胡浩然, 等. 金丝桃苷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用与 PI3K/Akt 信号通路的关系 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 118-123.
- [27] 段立军, 孙博航. 黄芪甲苷的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(5): 410-416.
- [28] 张 静, 马翠丽, 王志国. 黄芪甲苷对大鼠心肌局部缺血再灌注损伤的改善作用及其对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(5): 991-996.
- [29] 孙红霞, 陈建光. 北五味子乙素对大鼠离体心肌缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制 [J]. 食品科学, 2016, 37(15): 237-241.
- [30] 牛子冉, 徐晓娜, 陈俞材, 等. 丹酚酸 A 对异丙肾上腺素致小鼠心肌缺血的保护作用及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1667-1674.
- [31] Chen Q, Xu T, Li D, *et al.* JNK/PI3K/Akt signaling pathway is involved in myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: effects of salvianolic acid A intervention [J]. *Am J Translat Res*, 2016, 8(6): 2534-2548.
- [32] 吕 磊, 孟庆欣, 徐 军, 等. 川芎嗪对大鼠心肌再灌注损伤保护机制的实验研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2012, 31(4): 410-414.
- [33] 陈 坤, 张 明, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制高糖诱导内皮细胞凋亡及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 378-383.
- [34] 郝艳玲, 杨 艳, 吴金霞, 等. 银杏内酯 B 后处理改善缺血/再灌注损伤的老年大鼠心功能 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2707-2713.
- [35] 王 琼, 王 逸, 韩春勇, 等. 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 及其代谢产物益智作用的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1960-1965.
- [36] 杨秋姬, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb₁ 的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15): 1233-1237.
- [37] 刘川鄂, 吴述轩, 叶 刚. 人参皂苷 Rb₁ 减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤期间心肌细胞凋亡的机制 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1080-1081.
- [38] 李 琳, 王 莹, 高 杉, 等. 丹莪片抗高脂血症的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 61-64.
- [39] 曹 珊, 韩倩倩, 刘紫阳, 等. 丹莪片调控 PI3K/Akt 通路抗动脉粥样硬化研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2223-2225.
- [40] 李军昌, 王宗仁, 王跃民, 等. 芪丹通脉片对急性缺血再灌注大鼠心肌信号转导系统 PI3K/Akt 和 Erk1/2 的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(3): 255-258.
- [41] 李菊香, 万 磊, 夏子荣, 等. 通心络胶囊对大鼠急性缺血再灌注损伤心肌的保护作用及信号转导 [J]. 中成药, 2010, 32(4): 562-565.
- [42] 石月萍, 杨关林. 栝楼薤白半夏汤预处理保护缺血再灌注大鼠心肌 PI3K/Akt 通路机制 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(7): 906-908.
- [43] 王培利, 雷 燕, 王承龙. 益气活血中药对血管生成 PI3K 和 MAPK 信号途径的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9): 1083-1085.
- [44] 侯仙明, 王亚利, 方 敬, 等. 和血生络方对心肌梗死大鼠碱性成纤维生长因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(1): 84-88.
- [45] 侯仙明, 王亚利, 方 敬, 等. “和血生络法”对 PI3K/Akt 信号转导通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 343-345.
- [46] 王义强, 邓 悦, 于金娜, 等. 冠心病中医病因、病机及诊治的古代文献回顾 [J]. 环球中医药, 2013, 6(4): 297-300.